

Министерство образования и науки РФ

ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет
имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

УДК 547.74:78

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по науке
_____ Кружаев В.В.
«__» _____ 2013

ОТЧЕТ

О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

В рамках выполнения п.2.1.2.1 Плана реализации мероприятий Программы развития
УрФУ на 2013 год

ПО ТЕМЕ:

Методология прямой функционализации С–Н связи в азотсодержащих гетероциклах
(Заключительный)

Зав. кафедрой,
научный руководитель

(подпись, дата)

О.Н. Чупахин

Исполнитель

(подпись, дата)

М.В. Вараксин

Екатеринбург 2013

Реферат

1. ФИО автора:

Вараксин Михаил Викторович

Varaksin Mikhail Viktorovich

2. Аннотация:

Предложены два эффективных методологических подхода для проведения прямой функционализации связи $C(sp^2)-H$ в альдонитронах. Палладий(II)-катализируемое окислительное $C-C$ сочетание с индолами и пирролами приводит к нитронам, содержащим N-оксидную функцию. Продуктами некатализируемого переходными металлами нуклеофильного замещения водорода (S_N^H) являются дезоксигенированные имидазолы.

Two effective methodological approaches to the direct $C(sp^2)-H$ bond functionalization in aldonitrones have been proposed. Palladium(II)-catalyzed $C-C$ coupling with indoles and pyrroles results in the nitrones bearing N-oxide function. The products of the uncatalyzed by transition metal nucleophilic substitution of hydrogen (S_N^H) are the deoxygenated imidazoles.

3. Ключевые слова:

Альдонитролы, индолы, пирролы, прямая функционализация связи $C-H$, реакции кросс-сочетания, S_N^H методология.

Aldonitrones, indoles, pyrroles, direct $C-H$ bond functionalization, cross-coupling reactions, S_N^H methodology.

4. Тема отчета:

Методология прямой функционализации $C-H$ связи в азотсодержащих гетероциклах.

Methodology of the direct $C-H$ bond functionalization in nitrogen-containing heterocycles.

Содержание

Обозначения и сокращения.....	4
Введение.....	5
Обсуждение результатов	7
Заключение	12
Список использованных источников	13

Обозначения и сокращения

Ac – ацетил;

CIPE – complex-induced proximity effect (эффект сближения, вызванный комплексообразованием);

TM – transition metal (переходный металл);

S_N^H – nucleophilic substitution of hydrogen (нуклеофильное замещение водорода).

Введение

Современной тенденцией органического синтеза является то, что к методологическим подходам, используемым для получения целевых соединений, предъявляются достаточно жесткие требования относительно их универсальности, эффективности, экологической безопасности и экономической целесообразности. Среди разрабатываемых приемов важное место занимают подходы, направленные на синтез конечных продуктов путем конструирования новых C–C связей. Для реализации данной задачи в настоящее время существует 4 основные методологии (Схема 1).

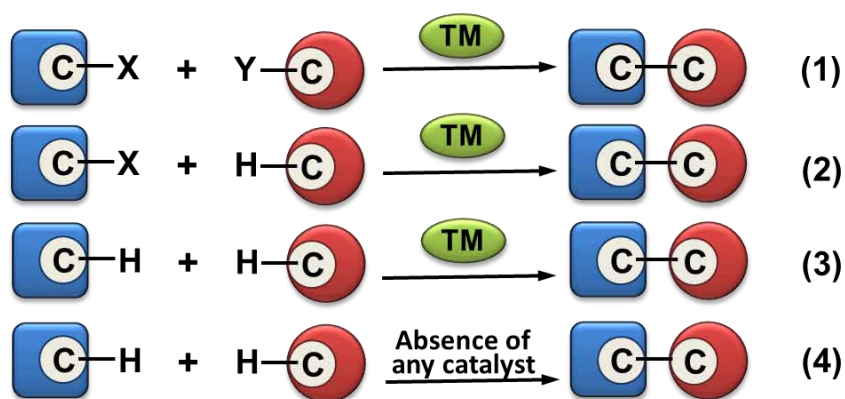


Схема 1. Стратегии образования C–C связей. X = B, Zn, Sn, Si, Mg, Li-содержащие группы. Y = (псевдо)галогениды. TM = катализаторы на основе переходных металлов

Катализируемые переходными металлами (Pd, Ni, Cu, *etc.*) cross-coupling reactions (Сузуки, Негиши, Стилле, Кумада и др.)^{1,2,3} (1) получили широкое распространение как в лабораторных, так и в промышленных процессах. Данные превращения представляют собой C–X/C–Y сочетания элементоорганических (B-, Zn-, Sn-, Si-, Mg, *etc.*) соединений, чаще всего, с галогенпроизводными или трифлатами. Ограничениями данного подхода являются предварительное введение вспомогательных групп в структуру исходных веществ, необходимость использования металлокомплексных катализаторов. C–X/C–H Сочетания^{4,5} (2) основаны на взаимодействии (псевдо)галогенидов (X = Hal, OTf и др.) или металлоорганических реагентов (X = Mg, Zn, Sn *etc.*) и веществами R–H, в которых могут отсутствовать какие-либо функциональные группы. Преимущество этого альтернативного приема заключается в том, что образование C–C связей обеспечивается использованием неактивированного субстрата R–H. Стратегия C–H/C–H сочетаний^{6,7}, представляющая собой атом-экономичный⁸ прием, является инновационным синтетическим подходом, который позволяет сократить техногенную нагрузку на окружающую среду. Данные превращения могут быть проведены как в каталитическом

варианте (3), так и в отсутствии металлокомплексного катализа (4). К настоящему времени проведено большое число Pd(II)-catalyzed C–H/C–H кросс-сочетаний (3) ароматических и гетероароматических производных. Стоит отметить, что обязательным участником реакции в данном случае должен быть окислительный реагент, например, Ag(I), Cu(II). Синтетическим подходом, не требующим использования переходных металлов в качестве каталитических реагентов для проведения C–H/C–H сочетания (4), является методология нуклеофильного замещения водорода (S_N^H)^{9,10,11}. Данная стратегия основана на прямой нуклеофильной функционализации C(sp^2)-связи в аренах, содержащих электроакцепторные группы, и π -дефицитные азаетероциклы – азины, и их *N*-активированные формы (*N*-оксиды, четвертичные соли и др.).

Таким образом, в настоящее время обе C–H/C–H coupling методологии (3) и (4) активно применяются в синтезе ароматических и гетероароматических соединений, главным образом, аренов, азолов и азинов. В то время как исследование реакционной способности неароматических циклических альдонитронов в аналогичных процессах до сих пор не было проведено. Интерес к синтезу соединений данного типа обусловлен тем, что известны перспективные материалы на основе нитронов^{12,13,14} и пирролов. Данная статья посвящена разработке эффективных подходов к синтезу новых функциональнозамещенных производных циклических азаметинов при использовании direct, катализируемого и некатализируемого C–H/C–H сочетания циклических альдонитронов с пирролами.

Обсуждение результатов

Были разработаны эффективные приемы к прямой функционализации связи $C(sp^2)-H$ в циклических альдонитронах производных. Полученные данные включают в себя 2 основных синтетических блока:

1. *Катализируемые палладием (II) C–H/C–H сочетания.* Было проведено C–C сочетание альдонитрона **1** с различными индолами **2a-i** и пирролами **4a-d**. В результате были получены продукты C–C сочетания **3a-i** и **5a-d**, представляющие собой гетероциклы, несущие *N*-оксидную функцию в структуре имидазолинового фрагмента (Схема 2, таблицы 1,2). Выход продуктов реакции **3a-i** и **5a-d** составил 43-95 %. Данная химическая реакция была проведена в 1,4-диоксане при использовании ацетата палладия(II) в качестве катализатора, ацетата меди (II) в качестве окислителя и пиридина в качестве основания.

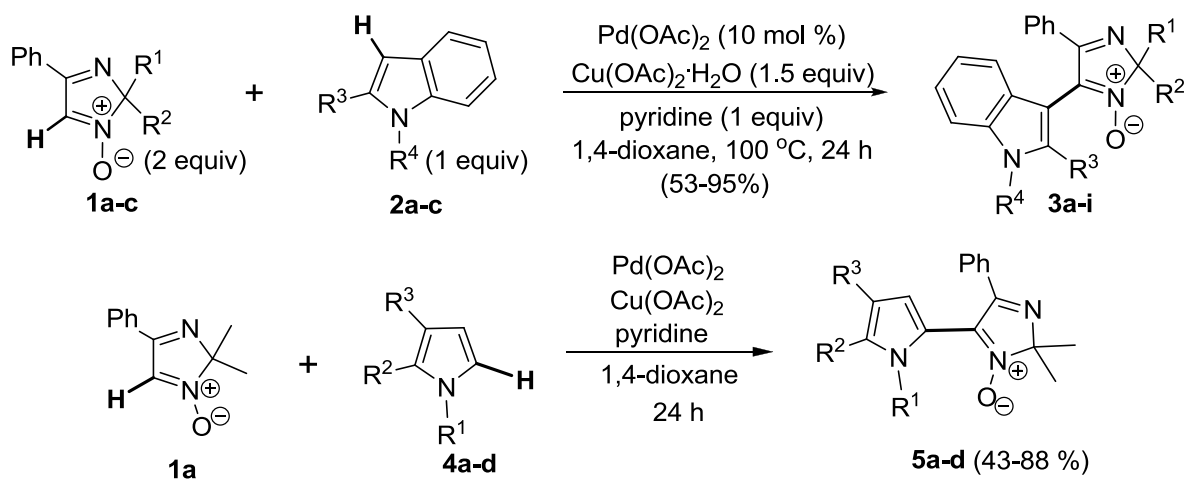
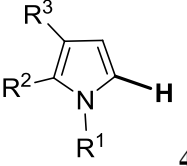
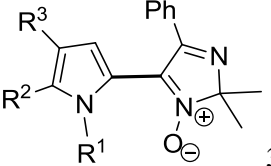
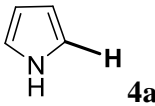
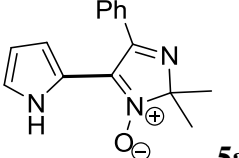
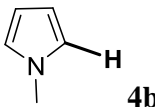
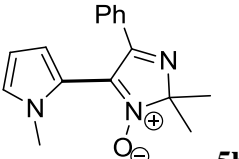
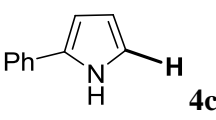
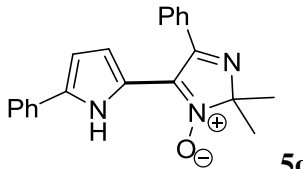
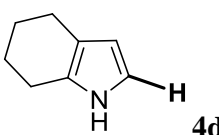
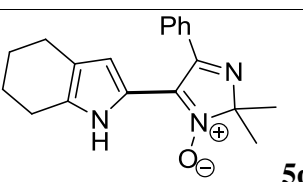


Схема 2. Катализируемое палладием (II) сочетание нитронов с индолами и пирролами

Таблица 1. Выходы продуктов реакции **3a-i**

№ п/п	 1	 2	 3	Выход, %
1	$R^1 = R^2 = \text{Me}$ (1a)	$R^3 = R^4 = \text{H}$ (2a)	3a	53
2	$R^1 = R^2 = \text{Me}$ (1a)	$R^3 = \text{H}, R^4 = \text{Me}$ (2b)	3b	88
3	$R^1 = R^2 = \text{Me}$ (1a)	$R^3 = \text{Me}, R^4 = \text{H}$ (2c)	3c	65
4	$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Et}$ (1b)	$R^3 = R^4 = \text{H}$ (2a)	3d	53
5	$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Et}$ (1b)	$R^3 = \text{H}, R^4 = \text{Me}$ (2b)	3e	92
6	$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Et}$ (1b)	$R^3 = \text{Me}, R^4 = \text{H}$ (2c)	3f	84
7	$R^1 = R^2 = (\text{CH}_2)_5$ (1c)	$R^3 = R^4 = \text{H}$ (2a)	3g	55
8	$R^1 = R^2 = (\text{CH}_2)_5$ (1c)	$R^3 = \text{H}, R^4 = \text{Me}$ (2b)	3h	95
9	$R^1 = R^2 = (\text{CH}_2)_5$ (1c)	$R^3 = \text{Me}, R^4 = \text{H}$ (2c)	3i	83

Таблица 2. Выходы продуктов реакции **5a-d**

№ п/п	 4	 3	Выход, %
1	 4a	 5a	78
2	 4b	 5b	88
3	 4c	 5c	76
4	 4d	 5d	43

Было установлено, что данные превращения возможны только при использовании Pd(II) в качестве катализатора. При проведении реакции в тех же условиях, но при замене Pd(OAc)₂ на ацетаты других переходных металлов such as Ni(OAc)₂ and Co(OAc)₂ реакционная масса представляла собой смесь исходных веществ, а также продуктов их деструкции неустановленного строения.

Известно, что образование C–C связей посредством C–H/C–H сочетаний в отсутствие катализатора является термодинамически неблагоприятным процессом.¹⁵ Снижение энергии активации может быть осуществлено посредством введения в реакцию катализатора и окислителя. Согласно общепринятым представлениям, окислительное C–H/C–H сочетание представляет собой циклический процесс, в ходе которого происходят окислительно-восстановительные превращения с участием Pd(II). Его роль заключается в том, что на первой стадии процесса Pd(OAc)₂, вероятно, реагирует с альдонитронами **1a-c**, в результате чего происходит активация C(sp²)–H связи^{16,17,18} в азаметиновом фрагменте молекул **1a-c** (Схема 3). Последующее ее расщепление в процессе циклопалладирования¹⁹ приводит к образованию палладийорганических интермедиатов (**1a-c**)PdOAc, представляющих собой диполь-стабилизированные карбанионы²⁰. Их относительная устойчивость обусловлена возможностью образования термодинамически выгодной

внутримолекулярной координационной связи $\text{Pd} \cdots \text{O}^- \text{--} \text{N}^+$. Кроме того, нельзя также исключать вероятность того, что на данное превращение оказывает влияние эффект сближения, вызванный комплексообразованием (CIPЕ)^{21,22}. Дальнейшее взаимодействие **(1a-c)PdOAc** с индолами **2a-c**, вероятнее всего, приводит к металлоорганическим соединениям **(1a-c)Pd(2a-c)**, которые способны диспропорционировать с образованием C–C coupling продуктов **3a-i** и Pd(0). В данном процессе Cu(II) играет роль окислительного реагента, она превращает Pd(0) в Pd(II), который в виде ацетата возвращается в каталитический цикл. Таким образом, предложенный механизм объясняет термодинамически неблагоприятный процесс C–H/C–H сочетания.

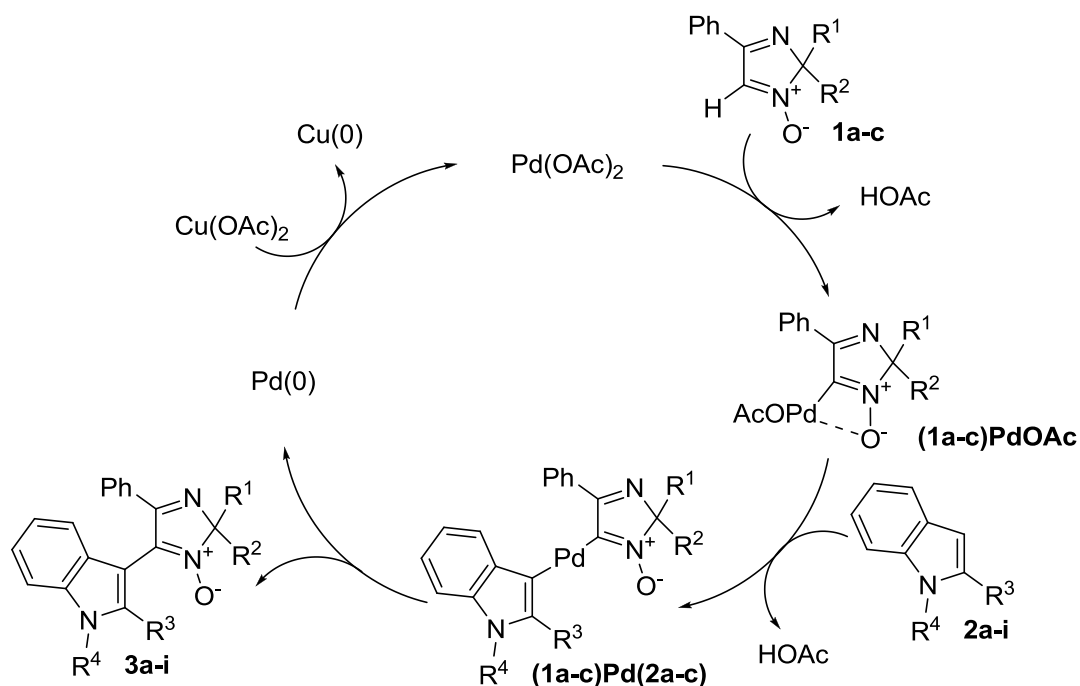


Схема 3. Предполагаемый каталитический цикл C–H/C–H кросс-сочетаний альдонитронов **1a-c** с индолами **2a-c**.

2. *Некатализируемые переходными металлами C–H/C–H сочетания.* Другим синтетическим подходом является методология нуклеофильного замещения водорода ($\text{S}_{\text{N}}^{\text{H}}$). В результате нуклеофильной атаки индолов **2a-i** и пирролов **4a-d** на связь $\text{C}=\text{N}^+ \text{--} \text{O}^-$ альдонитрона **1** в присутствии ацетилхлорида (Схема 4) были получены азагетероциклы **6a-i** и **7a-d**, представляющие собой дезоксигенированные аналоги соединений **3a-i** и **5a-d** (таблицы 3,4). Выход продуктов реакции **6a-i** и **7a-d** составил 68-95 %.

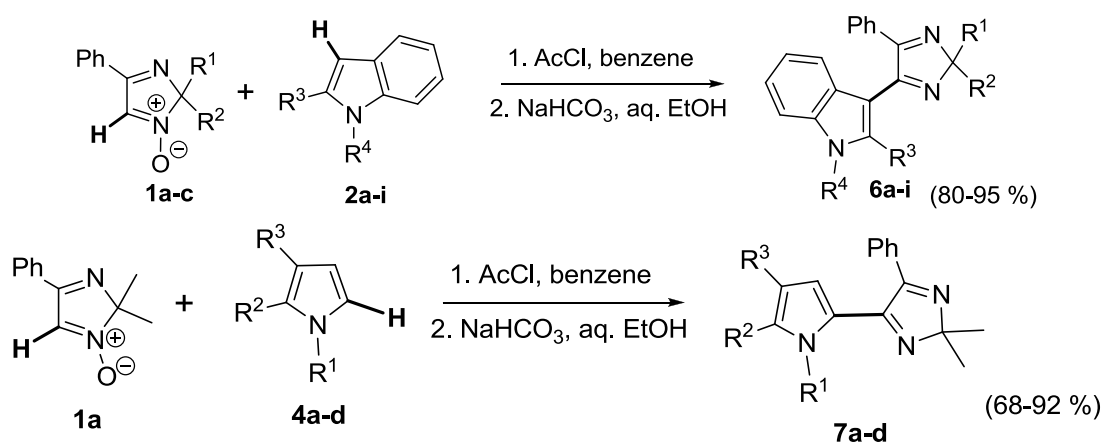


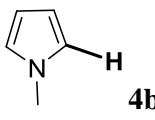
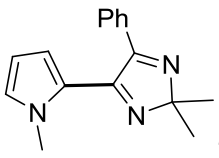
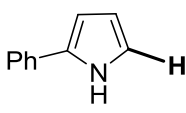
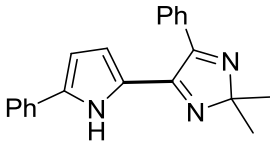
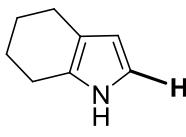
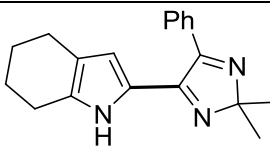
Схема 4. Некатализируемое сочетание нитронов с индолами и пирролами

Таблица 3. Выходы продуктов реакции **6a-d**

№ п/п	 1	 2	 6	Выход, %
1	R ¹ = R ² = Me (1a)	R ³ = R ⁴ = H (2a)	6a	90
2	R ¹ = R ² = Me(1a)	R ³ = H, R ⁴ = Me (2b)	6b	85
3	R ¹ = R ² = Me (1a)	R ³ = Me, R ⁴ = H (2c)	6c	92
4	R ¹ = Me, R ² = Et (1b)	R ³ = R ⁴ = H (2a)	6d	84
5	R ¹ = Me, R ² = Et (1b)	R ³ = H, R ⁴ = Me (2b)	6e	82
6	R ¹ = Me, R ² = Et (1b)	R ³ = Me, R ⁴ = H (2c)	6f	90
7	R ¹ = R ² = (CH ₂) ₅ (1c)	R ³ = R ⁴ = H (2a)	6g	90
8	R ¹ = R ² = (CH ₂) ₅ (1c)	R ³ = H, R ⁴ = Me (2b)	6h	82
9	R ¹ = R ² = (CH ₂) ₅ (1c)	R ³ = Me, R ⁴ = H (2c)	6i	88

Таблица 4. Выходы продуктов реакции **7a-d**

№ п/п	 4	 7	Выход, %
1	 4a	 7a	80

2	 4b	 7b	92
3	 4c	 7c	77
4	 4d	 7d	68

Согласно общепринятым представлениям об S_N^H -превращениях, данная реакция представляют собой двустадийный процесс. На первой стадии, которая является обратимой, вероятнее всего, происходит присоединение нуклеофильного реагента **2a-c** к активированной форме альдонитрона (**A**) с образованием малоустойчивого интермедиата, σ^H -аддукта (**B**) (Схема 5). Отщепление молекулы ацетической кислоты вместе с *N*-кислородсодержащим фрагментом от интермедиата (**B**) на второй стадии приводит к труднорастворимым солям (**6a-i**)·HCl, что сдвигает динамическое равновесие процесса в сторону прямой реакции. Об этом свидетельствуют высокие выходы полученных имидазолил-замещенных индолов **6a-i**, представляющих собой продукты нуклеофильного замещения водорода в нитронах (S_N^H), с одной стороны, и электрофильного замещения водорода в индолах (S_E^H), с другой стороны.

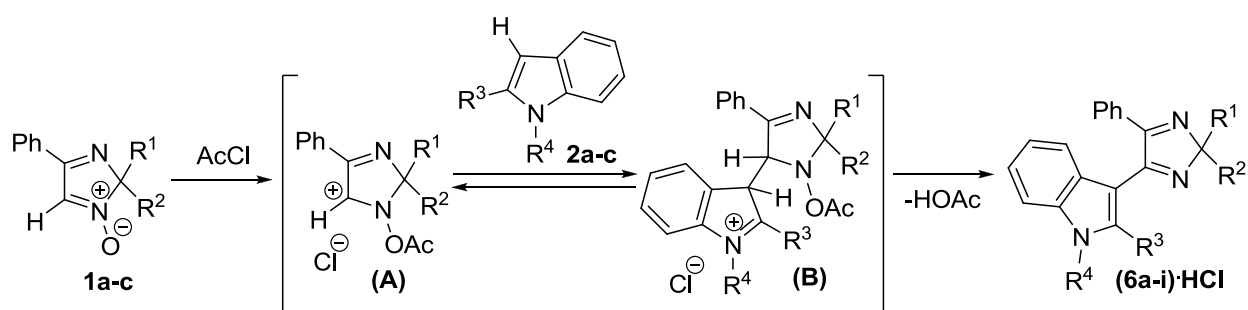


Схема 5. Предполагаемый механизм некатализируемого сочетания альдонитронов **1a-i** с индолами **2a-i**

Стоит отметить, что представленная стратегия C–H функционализации в альдонитронах, которые не содержат циклической сопряженной системы π -связей, является достаточно редкой разновидностью S_N^H превращений в неароматических субстратах.

Синтезированные азагетероциклические производные **3a-i**, **5a-d**, **6a-i** и **7a-d** были выделены при использовании колоночной хроматографии на SiO₂ и охарактеризованы при помощи данных элементного анализа, масс-спектрометрии, ИК и ЯМР (¹H и ¹³C) спектроскопии.

Заключение

В результате данного исследования были разработаны два эффективных методологических подхода для получения новых азотсодержащих гетероциклических соединений на основе имидазола, индола и пиррола: палладийкатализируемое окислительное C–C сочетание, а также некатализируемое переходными металлами нуклеофильного замещения водорода (S_N^H). Синтезированные азатетероциклы могут представлять интерес в качестве потенциальных биологически активных веществ, лигандов для синтеза металлокомплексов, а также синтонов для получения стабильных имидазолиновых нитроксильных радикалов на их основе.

Список использованных источников

1. de Meijere, A.; Diederich, F. *Metal-catalyzed cross-coupling reactions*, 2nd ed. Wiley: Weinheim; 2004, 938 p.
2. Li, J. J.; Gribble, G. W. *Palladium in heterocyclic chemistry*. Pergamon Press: Oxford; 2000, 612 p.
3. Anastasia, L.; Negishi, E. *Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis*. Vol. 1 and 2. Negishi, E. Ed; Wiley: New York, 2002, 3427 p.
4. Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. Aryl–Aryl Bond Formation by Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174-238.
5. Pascual, S.; de Mendoza, P.; Echavarren, A. M. Palladium catalyzed arylation for the synthesis of polyarenes. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2727-2734.
6. Ackermann, L.; Vicente, R.; Kapdi, A. R. Transition-Metal-Catalyzed Direct Arylation of (Hetero)Arenes by C[BOND]H Bond Cleavage. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792-9826.
7. Shi, W.; Liu, C.; Lei, A. Transition-metal catalyzed oxidative cross-coupling reactions to form C-C bonds involving organometallic reagents as nucleophiles. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2761-2776.
8. Trost, B. M. The atom economy: a search for synthetic efficiency. *Science.* **1991**, *254*, 1471-1477.
9. Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; van der Plas, H. C. *Nucleophilic aromatic substitution of hydrogen*. Academic Press: San Diego, 1994, 367 p.
10. Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. Nucleophilic aromatic substitution of hydrogen and related reactions *Mendeleev Commun.* **2007**, *17*, 249-254.
11. Charushin, V. N.; Chupakhin O. N. SNH methodology and new approaches to condensed heterocyclic systems. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 1621-1631.
12. Suhadolnik, J.; Ravichandran, R. Polymer stabilizers containing both hindered amine and nitron moieties. US Patent 4972009; *Chem. Abstr.* **1989**, *114*, 144827v.
13. Moeckel, P.; Weissflog, W.; Roll, E.; Bauch, L.; Lehmann, G.; Bauer, J.; Kramer, H.; Guenter, W.; Bassler, D. Verfahren zur herstellung eines kontrastverstaerkenden materials. East Germany Patent 282771; *Chem. Abstr.* **1989**, *115*, 60873q.
14. Ellwood, C. W.; Tikhonov, A. Ya. Nitron derivatives, processes and intermediates for their preparation, and their use as herbicides. WO Patent 9803479; *Chem. Abstr.* 1998, **128**, 153919t.
15. Dasgupta, R.; Maiti, B. R. *Ind. Eng. Chem. Process Des. Dev.* **1986**, *25*, 381.
16. Bergman, R. G. *Nature* **2007**, *446*, 391.
17. Brookhart, M.; Green, M. L.; Parkin, G. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, *104*, 6908.

-
18. Stuart, D. R.; Fagnou, K. *Science* **2007**, *316*, 1172.
 19. Canty, A. J. in *Comprehensive organometallic chemistry II: A review of the literature 1982–1994* (Eds.: E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson), Pergamon: Oxford, 1995, pp. 225 – 255.
 20. Beak, P.; Reltr, D. B. *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 275.
 21. Whisler, M. C.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206.
 22. Schlosser, M.; Mongin, F. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1161.